INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19

BUSCA REALIZADA EM 20 DE ABRIL DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

OBJETIVO:

Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 11 ARTIGOS E 19 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

CLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ BRASIL

Os autores destacam que o grande número de estudos realizados com a cloroquina (CQ) reflete o esforço que a comunidade científica está fazendo para esclarecer o papel desse fármaco na redução da mortalidade associada ao COVID-19. Contudo, segundo os autores, esse esforço provavelmente não está sendo suficientemente bem coordenado. Sugerem que ensaios clínicos adaptativos sejam conduzidos, a fim de responder adequadamente- e rapidamente- a diferentes questões observadas durante essa pandemia. Ressaltam que problemas em ensaios clínicos, como grande número amostral e duração prolongada dos estudos, falta de poder para avaliar a eficácia global ou em subgrupos importantes, e custo elevado dos ensaios, acabam limitando a inovação médica, especialmente nesse cenário de emergência. Por fim, sugerem que pontos importantes ainda precisam ser abordados, a fim de encontrar prontamente as respostas, enquanto a pandemia está em andamento. Tais pontos envolvem o uso de um grupo placebo para mostrar efetivamente a eficácia do tratamento; a falta de um rápido financiamento; a necessidade de aprovação oportuna do protocolo por conselhos éticos em todo o mundo; o uso de estudos multicêntricos em vez de estudos unicêntricos, e a conformidade dos protocolos com as boas práticas clínicas.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, houve 04/06 critérios atendidos, indicando qualidade metodológica razoável. Não houve um processo analítico das referências bibliográficas citadas no artigo, que apoie as opiniões emitidas pelos autores, como, por exemplo, a sugestão do uso de placebo mencionada pelos autores.

HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

Os autores relatam que há descrição na literatura de mais de 20 casos de reação cutânea atípica desenvolvidas após o uso da Hidroxicloroquina. Essa reação por ter características atípicas, ela é descrita na literatura como exantematosa postulosa aguda (AGEP) atípica, de modo que são mais difíceis de tratar, a duração é mais longa e ainda de mecanismo patogênico desconhecido. Além da designação de AGEP atípica, na literatura ela está descrita como AGEP recalcitrante, síndrome DRESS (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos) pustular, sobreposições de AGEP/SJS (síndrome de Stevens-Johnson), sobreposição de AGEP/TEM (necrólise tópica epidérmica) e síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda) que surgem após o uso de hidroxicloroquina. Os autores descreveram como eritema figurado pustular generalizado (GPFE) e enfatizam o aparecimento associado ao uso da Hidroxicloroquina. O exame clínico revela um início abrupto de uma erupção prurítica, representando uma reação medicamentosa cutânea grave com febre e leucocitose neutrofílica. O GPFE pode ser primeiro evidente como pápulas eritematosas e placas no rosto com edema facial e placas urticariformes ou edematosas espalhadas pelo corpo inteiro, com desenvolvimento de pústulas não

foliculares. O eritema pode desaparecer com a descamação, inclusive nas palmas das mãos e plantas dos pés. Em amostras de biópsias, não se observa vasculite. As indicações de tratamento são variadas, de primeira linha usa-se esteroides tópicos e sistêmicos seguidos por ciclosporinas.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, houve 05/06 critérios atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Os autores trazem achados de sua experiência clínica, bem como estudos de uma literatura ainda iminente quanto às reações cutâneas pelo uso da Hidroxicloroquina na COVID-19

ANTICOAGULANTES

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Trata-se de uma carta ao editor na qual o autor tece críticas ao estudo "*Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavírus disease 2019 patients with coagulopathy*", de Tang N *et al.* (2020). Segundo o autor, o estudo de Tang *et al.* fala que utilizou doses terapêuticas de anticoagulantes, porém as dosagens apresentadas são condizentes com doses profiláticas, além de não relatar as vias de administração dos medicamentos. Dessa forma, os dados apresentados referem-se a ideia de que pacientes hospitalizados com a COVID-19 deveriam receber doses profiláticas para o tromboembolismo venoso (TEV). Finaliza o texto fazendo recomendação contrária a um tratamento empírico com anticoagulantes para pacientes com COVID-19, devido à falta de evidências de benefício e/ou de dano potencial.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/6 critérios foram atendidos. Em análise crítica, trata-se de uma discussão importante sobre o tratamento profilático de pacientes com a COVID-19 com anticoagulantes. Apesar de sucinto, o artigo é bem escrito, porém o autor é afiliado ao departamento de medicina pulmonar e intensiva, alergia e reumatologia, não se relacionando diretamente ao tema do artigo.

TERAPIA ANTICOAGULANTE

ARTIGO DE OPINIÃO \ *GRÉCIA*

Trata-se de comentário no qual os autores discorrem sobre evidências recentes que a doença grave da COVID-19 está relacionada a maior risco de tromboembolismo venoso (TEV), porém os mecanismos que predispõem a esse aumento de TEV ainda precisam ser melhor elucidados. Os autores sugerem que o D dímero pode ser utilizado como preditor de risco de TEV e também como ferramenta prognóstica para estratificação de risco da COVID-19. Além disso, de acordo com a Sociedade Internacional de

Trombose e Hemostasia, em pacientes com níveis de D dímero acentuadamente elevados (definido como aumento de 3 a 4 vezes), a admissão hospitalar deve ser considerada mesmo na ausência de outros sintomas graves da COVID-19, pois significa aumento da geração de trombina, predispondo a complicações da doença e a TEV. Além disso, recomendações recentes sugerem que todos os pacientes hospitalizados com COVID-19 devem receber terapia profilática com anticoagulante, mas uma estratégia individualizada mais agressiva pode ser necessária em alguns casos.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/6 critérios foram atendidos, indicando uma boa qualidade do estudo. Apesar de não fazerem indicação de esquema terapêutico, os autores fazem um bom levantamento dos estudos recentes que fizeram o uso de esquema anticoagulante para defender esse monitoramento mais intenso em pacientes com COVID-19

ANTIVIRAIS

REVISÃO RÁPIDA \ *CHINA, JAPÃO E CORÉIA*

Trata-se de uma revisão rápida da literatura com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de potenciais medicamentos antivirais para o tratamento da COVID-19 em crianças. Foram incluídos 23 estudos, cujos riscos de viés foram, de maneira geral, de moderados a altos. Os autores reportam que não há evidência direta da eficácia e segurança de agentes antivirais para o tratamento de crianças com COVID-19, de tal forma que não sugerem o uso clínico de antivirais em crianças, com exceção de uso no âmbito de ensaios clínicos. Quanto a adultos, as evidências atuais do uso de antivirais para o tratamento da COVID-19 possuem baixa qualidade e indicaram que Lopinavir/ritonavir, arbidol (umifenovir), favipiravir e hidroxicloroquina não foram eficazes.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR-2*, 14/16 foram critérios atendidos, indicando qualidade metodológica boa. Como principal limitação, o artigo incluiu alguns estudos realizados com SARS e MERS, não se limitando à COVID-19

VACINA COM SARS-COV-2 INATIVADO E PURIFICADO

ESTUDO PRÉ-CLÍNICO \ *CHINA*

Cepas de SARS-CoV-2 foram coletadas de 11 pacientes hospitalizados: quatro na China, quatro na Itália, um no Reino Unido, um na Espanha e um na Suíça (incluindo cinco pacientes na UTI). Após inativação e purificação do SARS-CoV-2, um teste de estabilidade foi realizado. Apenas duas mudanças de aminoácidos fora encontradas, resultado que, segundo os autores, demonstraram excelente

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

estabilidade genética. Nos testes pré-clínicos, a vacina induziu anticorpos neutralizantes específicos para SARS-CoV-2 em camundongos Balb/c, ratos Wistar e primatas não humanos. Esses anticorpos neutralizaram 10 cepas representativas de SARS-CoV-2. A imunização com duas doses diferentes forneceu proteção parcial (3 µg por dose) ou completa (6 µg por dose) em macacos contra o vírus SARS-CoV-2, sem aumento da infecção dependente de anticorpos. Avaliações da vacina por meio do monitoramento de sinais clínicos, dos índices hematológico e bioquímico e da análise histopatológica em macacos sugerem que ela é segura.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *The ARRIVE guidelines Animal Research: Reporting of in Vivo Experiments*, o estudo se mostra bem completo. No entanto, os autores não mencionam o cálculo do tamanho amostral. Além disso, não descrevem como os animais foram atribuídos aos grupos, nem os testes estatísticos utilizados. Ademais, o artigo não foi revisado por pares.

ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOSTENSINA 2 E BLOQUEADORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOSTENSINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ ***ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS***

A enzima conversora de angiostensina 2 (ECA2) desempenha importante papel na SARS, uma vez que é um dos principais receptores para o vírus SARS-CoV-1. A chegada da COVID-19 trouxe preocupações para pacientes que fazem uso de inibidores de ECA2 devido problemas de hipertensão, doenças cardiovasculares ou renovasculares. Apesar de vários estudos clínicos estarem sendo realizados, ainda não há evidências de que estas terapias seriam prejudiciais ou benéficas aos pacientes com as enfermidades citadas e COVID-19. Até este momento, a Sociedade Americana de Cardiologia, a Associação Americana do Coração e a Sociedade Americana de Falência Cardíaca recomendam que os pacientes com hipertensão continuem as terapias com BRA e inibidores da ECA.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 06/06 critérios foram atendidos. Entretanto, as especulações a respeito dessas terapias são baseadas em estudos com o vírus SARS-Cov-1 e paciente com SARS. Estudos clínicos estão em andamento para avaliar a segurança e a eficácia dos tratamentos em pacientes que já fazem uso dessas terapias e possam vir a contrair COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

PLASMA CONVALESCENTE

ARTIGO DE OPINIÃO \ CHINA

De acordo com o autor, há ainda muitos desafios a serem superados para a escolha do plasma convalescente (PC) como terapia de escolha para tratar a COVID-19. Desta forma, o autor sugere que o PC, na ausência de medicamento e em situações de emergência, poderá ser uma opção para tratamento. Os desafios a serem superados incluem: a não definição do tempo ideal para a infusão do plasma e, assim, não é possível saber se ele agiria efetivamente contra a tempestade de citocinas; risco de que a infusão dos anticorpos possa contribuir para um ataque hiperimune; titularidade dos anticorpos neutralizantes, pois alguns autores sugerem que devem ser no nível ≥ 1:160 e este é alcançado na 12° semana após o início da infecção. A obtenção dessa titulação em período exato somada ao processo de obtenção do plasma (seleção de doadores e separação dos anticorpos) torna essa terapia um desafio na rotina clínica. Além disso, há riscos referentes à transfusão (leves a graves) e de infecções pelo vírus da hepatite C e/ou HIV.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 04/06 critérios foram atendidos, conferindo ao artigo uma qualidade moderada. Os autores trazem dados de estudos que descrevem o uso do plasma convalescente na pneumonia H1N1 e H5N1, bem como em pneumonia por SARS. Embora ele tenha descrito poucos estudos referentes ao SARS-CoV-2, os pontos apontados pelos autores são relevantes e pertinentes quanto aos riscos referentes à terapia do plasma convalescente.

VITAMINA C E OZONIOTERAPIA

REVISÃO NARRATIVA \ ESPANHA

Trata-se de uma revisão narrativa, na qual os autores propõem o uso de duas terapias adjuvantes que podem ser úteis para o tratamento de infecções agudas e graves pelo SARS-CoV-2 associadas à síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Indicam o uso da vitamina C administrada via intravenosa, que já apresentou bons resultados em estudos pré-clínicos e clínicos para o tratamento de queimaduras, redução da mortalidade por sepse e tratamento da pneumonia e de SRAG, não necessariamente na COVID-19. Reportam que há estudos em andamento para o tratamento da COVID-19 com vitamina C intravenosa e indicam um protocolo de infusão e dose (0,2-0,5g/Kg/dia), bem como cuidados e monitoramento. A segunda terapia sugerida pelos autores é a ozonioterapia, baseada na susceptibilidade viral e sua função imunomoduladora, apesar do baixo emprego desta técnica em unidades de pacientes críticos. Indicam um protocolo a ser aplicado conforme a gravidade dos pacientes.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores não trazem dados concretos sobre o uso dessas terapias em casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), sejam elas causadas pelo SARS-CoV-2 ou não. Trata-se de uma sugestão de tratamento, baseada sobretudo em estudos pré-clínicos. Os autores mencionam que houve um estudo italiano que empregou a ozonioterapia para o tratamento da COVID-19, porém os resultados ainda não foram publicados

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ITÁLIA*

Bloqueadores do sistema renina-angiostensina Artigo de opinião\ Estados Unidos das Américas Os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) são importantes anti-hipertensivos e atuam na redução da inflamação pulmonar. Estes fármacos demonstraram proteger diretamente o pulmão em casos de SARS. Quando combinado com a enzima conversora de angiostensina 2 (ECA2), seria possível aumentar o efeito protetor no pulmão. Por esses motivos, a terapia com BRA deve ser continuada para pacientes afetados por hipertensão, diabetes e doença renal.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 06/06 critérios foram atendidos. Apesar de não trazer informações do papel direto dessa terapia em pacientes da COVID-19, o autor apresenta dados que justificam o uso dessa tecnologia em estudos clínicos de COVID-19.

NELFINAVIR, AMODIAQUINA E LOPINAVIR/RITONAVIR

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Os autores vêm de uma experiência prévia em estudos *in vitro* com terapias anti-coronavírus e fazem um apanhado na literatura e de seus estudos na peritonite infecciosa felina (PIF), causada por coronavírus, a fim de direcionar a realização de pesquisas clínicas com foco na eficácia e segurança do uso destas terapias em seres humanos. Em estudos *in vitro* prévios, realizados pelos autores, é descrito que o nelfinavir e a amodiaquina têm atividade anti-PIF comparável à cloroquina e superior à ribavirina, penciclovir, favipiravir e nafamostat contra SARS-CoV-2. A amodiaquina, como a cloroquina e a hidroxicloroquina, é um medicamento antimalárico derivado da 4-aminoquinolina que penetra no SNC e tem atividade contra o coronavírus. A amodiaquina é conhecida por possuir atividade antiviral e seus derivados foram explorados para inibir a infecção pelo vírus Ebola. Foi investigado para o vírus da Zika, Dengue e Ebola. Sugerem que a amodiaquina poderia ter utilidade para pacientes com infecção do vírus SARS-CoV-2 no sistema nervoso central. Cloroquina altera a liberação do RNA endossômico, altera a replicação viral dependente de autofagia e inibe a glicosilação da ECA 2. O

DISQUE SAÚDE 136

nelfinavir é um inibidor de protease e seu espectro de atividade antiviral foi demonstrado para SARS-CoV-1 e coronavírus na FIP. Parâmetros de monitoramento apropriados para o nelfinavir incluem ecocardiograma (para avaliar o prolongamento do intervalo QT e torsades de pointes), diarreia, fadiga (10-20%), lipodistrofia e hiperglicemia. Quanto ao lopinavir/ritonavir, há desafios em seu uso como monoterapia, e com relação à toxicidade das doses prescritas na COVID-19.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. As referências citadas pelos autores são estudos prévios realizados *in vitro* com coronavírus na peritonite infecciosa felina. Os estudos *in vivo* possuem baixa qualidade metodológica. Os estudos *in vitro* foram realizados em doença específica em felinos e a extrapolação dos dados encontrados necessita, além de estudos *in vitro* com o SARS-CoV-2, de estudos clínicos randomizados para mensurar a eficácia e a segurança das medicações apresentadas nesta revisão.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS

1. Monteiro WM, Brito-Sousa JD, Baía-da-Silva D, *et al.* **Driving forces for COVID-19 clinical trials using chloroquine: the need to choose the right research questions and outcomes**. Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine. Vol.:53:e20200155: 2020. doi: 10.1590/0037-8682-0155-2020
2. Schwartz RA, Janniger CK. **Generalized pustular figurate erythema: A newly delineated severe cutaneous drug reaction linked with hydroxychloroquine**. Dermatol Ther. 2020 Apr 6;:e13380. doi: 10.1111/dth.13380. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32253799.
3. Greenstein YY. **Inaccurate conclusions by Tang and colleagues**. J Thromb Haemost. 2020 Apr 18. doi: 10.1111/jth.14857.
4. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. T**hromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action**. Br J Haematol. 2020 Apr 18. doi: 10.1111/bjh.16727.
5. Shi Q, Zhou Q, Wang X, Liao J, Yu Y, Wang Z *et al.* **Potential Effectiveness and Safety of Antiviral Agents in Children with Coronavírus Disease 2019: A Rapid Review and Meta-Analysis**. IV preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.13.20064436.
6. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, *et al*. **Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2**. bioRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.17.046375
7. Speth RC. **Response to recent commentaries regarding the involvement of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and reninangiotensin system blockers in SARS-CoV-2 infections**. Drug Dev Res. 2020;1–4. DOI: 10.1002/ddr.21672.
8. Zhao Q, He Y. **Challenges of Convalescent Plasma Therapy on COVID-19**. J Clin Virol. 2020 Apr 10;127:104358. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104358. [Epub ahead of print]
9. Hernández A, Papadakos PJ, Torres A, González DA, Vives M, Ferrando C, Baeza J. **Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19**. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2020. [Epub ahead of print] https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.004
10. Saavedra JM. **Angiotensin Receptor Blockers and 2019-nCoV**. Pharmacological Research (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104832.
11. Olsen M, Cook SE, Huang V, Pedersen N, Murphy BG. **Perspectives: Potential Therapeutic Options for SARS-CoV-2 Patients Based on Feline Infectious Peritonitis Strategies: Central Nervous System Invasion and Drug Coverage**. Int J Antimicrob Agents. 2020 Apr 3;:105964. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105964. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32251732.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa - Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 21.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (21 de abril de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 20/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04352933/ Reino Unido	Antimalárico	Hidroxicloroquina em dose diária ou semanal, como profilaxia	Placebo	Ainda não recrutando	20/04/2020	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust
2	NCT04353336/ Egito	Antimalárico	Cloroquina	Sem comparador	Ainda não recrutando	20/04/2020	Tanta University
3	NCT04353271/ EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Placebo	Recrutando	20/04/2020	University of South Alabama
4	NCT04352946/ EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina como profilaxia pré exposição	Placebo	Ainda não recrutando	20/04/2020	GeoSentinel Foundation
5	NCT04353037/ EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina como profilaxia para pacientes ou profissionais de saúde	Placebo	Recrutando	20/04/2020	UnitedHealth Group; ProHealth Care Associates; University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
6	NCT04353206/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Ainda não recrutando	20/04/2020	Noah Merin; Johns Hopkins University; University of Pittsburgh Medical Center; Cedars-Sinai Medical Center
7	NCT04352751/ Paquistão	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Ainda não recrutando	20/04/2020	Hilton Pharma
8	NCT04353596/ Austria	Anti-hipertensivo	Parar ou substituir tratamento com inibidores da ECA (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA)	Continuar tratamento	Ainda não recrutando	20/04/2020	Medical University Innsbruck; Ludwig-Maximilians- University of Munich

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 20/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
9	NCT04352608/ China	Imunoterapia	Vacina de SARS-CoV-2 inativada	Placebo	Recrutando	20/04/2020	Sinovac Biotech Co., Ltd
10	NCT04353284/ EUA	Inibidor de serina protease	Camostat Mesilate	Placebo	Ainda não recrutando	20/04/2020	Yale University
11	NCT04352465/ Brasil	Antimetabólicos antagonistas do ácido fólico	Nanopartículas com Metotrexato em escalonamento de doses	Sem comparador	Ainda não recrutando	20/04/2020	Azidus Brasil; PREVENT SENIOR PRIVATE OPERADORA DE SAVöDE LTDA; InCor Heart Institute; Hospital Santa Marcelina
12	NCT04353518/ India	Produto biológico	Suspensão de Mycobacterium morto pelo calor (autoclavado)	Placebo	Ainda não recrutando	20/04/2020	Cadila Pharnmaceuticals; Council of Scientific and Industrial Research, India
13	NCT04353180/ Egito	Produtos anti-acne	Isotretinoína em forma de aerosol	Tratamento padrão	Recrutando	20/04/2020	Kafrelsheikh University
14	NCT04352803/ EUA	Terapia celular	Células Autólogas derivadas de Células Adiposas Mesenquimais	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	20/04/2020	Regeneris Medical
15	NCT04352400/ Itália	Inibidor de serina protease	Nafamostat Mesilate	Placebo	Ainda não recrutando	20/04/2020	University Hospital Padova; Yokohama City University; University of Zurich
16	NCT04353674/ Canadá	Diálise	Diálise diária lenta e de baixa eficiência (SLEDD) com um novo dispositivo modulador de leucócitos (L-MOD)	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	20/04/2020	Lawson Health Research Institute

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 20/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
17	NCT04352959/ França	Antiviral	Enxaguatório bucal com bêta-ciclodextrina e citrox	Enxaguatório bucal sem bêta-ciclodextrina e citrox	Ainda não recrutando	20/04/2020	Claude Bernard University; University Hospital, Tours; University Hospital, Montpellier; Hospices Civils de Lyon
18	NCT04353128/ Espanha	Terapia hormonal	Melatonina como profilaxia	Placebo	Ainda não recrutando	20/04/2020	Instituto de Investigaci√≥n Hospital Universitario La Paz
19	NCT04352985/ EUA	Diálise	Hemoperfusão de cartucho de polimixina B	Sem comparador	Disponível	20/04/2020	Spectral Diagnostics (US) Inc.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e registrados em 20/04/2020.[43]

DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity*	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI /FIOCRUZ
01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ /Secretaria de Saúde Fortaleza
01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide	Associação Beneficente Síria
03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e registrados em 20/04/2020.[43]

DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial*	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP
08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e registrados em 20/04/2020.[43]

DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
14/04/2020	Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ
14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti - HEMORIO
17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	UNIDADE DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA SAMARITANO LTDA
17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais- PUCMG
18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo.	Diretoria de Ensino e Pesquisa- DENPE
18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas- UNICAMP

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.